

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ)

Сергей Юрьевич Марцевич, Юлия Владимировна Лукина*,
Наталья Петровна Кутишенко, Светлана Николаевна Толпыгина,
Виктория Петровна Воронина, Надежда Анатольевна Дмитриева,
Ольга Викторовна Лерман, Надежда Алексеевна Комкова

Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101000, Москва, Петроверигский пер., 10

Рабочая группа регистра ПРОФИЛЬ: Благодатских С.В., Будаева И.В., Воронина В.П., Дмитриева Н.А., Загребельный А.В., Комкова Н.А., Кутишенко Н.П., Лерман О.В., Лукина Ю.В., Некошнова Е.С., Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н.

Цель. Исследовать приверженность к терапии новыми оральными антикоагулянтами (НОАК) и факторы, влияющие на нее, у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ.

Материал и методы. В исследование АНТЕЙ был включен 201 больной ФП из регистра ПРОФИЛЬ (89,3%): 118 мужчин (58,7%) и 83 женщины (41,3%), возраст 71,1±8,7 лет. Исследование включало 2 визита с интервалом в полгода (В0, В1) и телефонный контакт (ТК) через 1 год после В0. Всем больным во время В0 был рекомендован прием одного из НОАК. Приверженность во время всех визитов оценивали с помощью оригинальной анкеты – шкалы приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии (НОДФ), 8-вопросной шкалы Мориски (8-item Morisky Medical Adherence Scale – MMAS-8) и прямого врачебного опроса.

Результаты. Во время визита В0 111 (55,2%) больным был рекомендован прием ривароксабана; 47 (23,4%) – дабигатрана и 43 (21,4%) – апиксабана. Во время визита В1 по результатам шкалы приверженности НОДФ абсолютно привержены к лечению (строго соблюдали врачебные рекомендации) были 155 (77,5%) человек, 5 – были частично привержены (нарушали врачебные рекомендации), 7 – частично не привержены (прекратили начатый прием НОАК) и 33 – абсолютно не привержены (не начинали прием НОАК). Из 197 пациентов, заполнивших опросник MMAS-8, 157 (79,7%) человек оказались частично привержены лечению, а 40 (20,3%) – не привержены ему, полностью приверженных больных не было. Согласно опросу врачей к ТК так и не начали прием рекомендованного НОАК 15 пациентов – абсолютно неприверженные (АНП). К ТК из 197 больных (4 человека умерли) по результатам шкалы приверженности НОДФ 158 пациентов были абсолютно привержены лечению; 6 – частично привержены; 18 – частично не привержены и 15 – АНП. Согласно MMAS-8 к ТК 153 (77,7%) пациента были частично привержены к терапии, а 44 (22,3%) – не привержены (полностью приверженных не было). MMAS-8 во время В1 выявил только 4 (2,6%) АНП больных, а во время ТК – 6 (40%) из 15 АНП пациентов. Шкала приверженности НОДФ выявила всех АНП пациентов. Ведущей причиной отказа начать лечение НОАК была высокая стоимость этих препаратов. Недавно начатый прием НОАК чаще всего прекращался из-за нежелательных явлений (НЯ) терапии (кровотечений). Наиболее значимыми факторами, повышающими приверженность к терапии НОАК, являлись предшествующий опыт приема данных препаратов и отсутствие у пациента каких-либо НЯ фармакотерапии в анамнезе.

Заключение. Исследование АНТЕЙ показало относительно высокую приверженность к НОАК, назначаемым врачами специализированного кардиологического подразделения научного центра. Ведущим фактором неприверженности на начальных этапах лечения новым препаратом являются высокая стоимость и НЯ терапии, последние оказывают влияние и на показатели устойчивости к терапии (при продолжительном лечении). Повышают приверженность к терапии НОАК предшествующий опыт приема данных препаратов и отсутствие у пациента каких-либо НЯ фармакотерапии в анамнезе.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, новые оральные антикоагулянты, приверженность к лечению, опросники.

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н., Воронина В.П., Дмитриева Н.А., Лерман О.В., Комкова Н.А. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(6):864-872. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-872

Adherence to Treatment with New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients in Real Clinical Practice (Results of the ANTEY Study)
Sergey Yu. Martsevich, Yulia V. Lukina, Natalia P. Kutishenko, Svetlana N. Tolpygina, Viktoria P. Voronina, Nadezhda A. Dmitrieva, Olga V. Lerman, Nadezhda A. Komkova
National Medical Research Center for Preventive Medicine
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Working Group of the PROFILE Registry: Blagodatskikh S.V., Budaeva I.V., Voronina V.P., Dmitrieva N.A., Zagrebelyny A.V., Komkova N.A., Kutishenko N.P., Lerman O.V., Lukina Y.V., Martsevich S.Y., Nekoshnova E.S., Tolpygina S.N.

Aim. To study adherence to treatment with new oral anticoagulants (NOAC) and factors associated with it in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) within the outpatient PROFILE registry.

Material and methods. ANTEY study included 201 patients with AF from the PROFILE registry (89.3%): 118 males (58.7%) and 83 females (41.3%), aged 71.1±8.7 years. The study consisted of two visits half a year apart (V0, V1) and a phone contact (PC) one year after V0. During V0 all patients were recommended to start therapy with one of the NOACs. Adherence to therapy was assessed during all visits with the use of the original questionnaire – National society of evidence-based pharmacotherapy (NSEPh) adherence scale, 8-item Morisky Medical Adherence Scale (MMAS-8) and direct doctors' questioning.

Results. During V0 111 (55.2%) patients were recommended the use of rivaroxaban; 47 (23.4%) – the use of dabigatran and 43 (21.4%) – the use of apixaban. During V1 based on the results of the NSEPh adherence scale 155 (77.5%) patients were completely adherent (strictly followed doctors' recommendations), 5 patients were partially adherent (violated doctors' recommendations), 7 patients were partially non-adherent (stopped taking NOACs), and 33 patients were completely non-adherent (did not start taking NOACs). Out of 197 patients who completed MMAS-8 questionnaire 157 (79.7%) patients were partially adherent to treatment and 40 (20.3%) patients were non-adherent. None of the patients were completely adherent to treatment. According to doctors' questioning, by the time of the PC 15 patients had not started taking the recommended NOAC – were completely non-adherent (CNA). According to the NSEPh adherence scale, by the time of the PC out of 197 patients (4 patients died) 158 patients were completely adherent to treatment, 6 – partially adherent, 18 – partially non-adherent and 15 – CNA. According to MMAS-8, by the time of the PC 153 (77.7%) patients were partially adherent to treatment, and 44 (22.3%) patients – non-adherent (none of the patients were completely adherent). Out of 15 CNA patients MMAS-8 revealed only 4 (27.6%) during B1, and 6 (40%) during the PC. NSEPh adherence scale revealed all CNA patients. The main reason for refusing to start NOAC therapy was their high price. Recently started use of NOACs was stopped mostly due to adverse effects of therapy (bleeding). The most common factors increasing patients' adherence to NOACs were previous experience of taking this group of drugs and no history of any adverse effects during therapy.

Conclusion. The ANTEY study showed relatively high adherence to NOACs prescribed by doctors of the specialized cardiology department of the scientific center. The most common factors associated with early non-adherence to the new drug were high price and adverse effects of therapy, the latter influenced prolonged adherence as well. Previous experience of taking this group of drugs and no history of any adverse effects during therapy increased adherence to NOACs.

Keywords: atrial fibrillation, new oral anticoagulants, treatment adherence, questionnaires.

For citation: Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Tolpygina S.N., Voronina V.P., Dmitrieva N.A., Lerman O.V., Komkova N.A. Adherence to Treatment with New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients in Real Clinical Practice (Results of the ANTEY Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(6):864-872. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-872

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yuvlu@mail.ru

Received / Поступила: 21.11.2019

Accepted / Принята в печать: 02.12.2019

В проблеме использования оральных антикоагулянтов (ОАК) в настоящее время обозначились дополнительные аспекты в связи с появлением на рынке так называемых новых ОАК (НОАК). В противовес хорошо изученному, но имеющему целый ряд существенных ограничений и проблем использования, варфарину в последнее время стали доступны несколько новых препаратов, лишенных недостатков одного из родоначальников класса, однако обладающих своими особенностями применения. Одним из общих показаний в кардиологии для всех современных НОАК и варфарина является профилактика инсультов и тромбоэмболических осложнений при клапанной фибрилляции предсердий (ФП). Определилась и общая для всех ОАК проблема – строгая необходимость регулярного приема препаратов для обеспечения эффективной и безопасной терапии, т.е. проблема приверженности к лечению. Среди многочисленных типов приверженности в терапии ФП, как и многих хронических заболеваний, особое значение приобретает так называемая устойчивость к терапии (англ. – persistence) [1] – соблюдение рекомендаций по приему лекарственных препаратов на протяжении продолжительного периода времени. Так, по данным

доклада Всемирной организации здравоохранения, посвященного проблеме приверженности, до 50 % больных хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) прекращают прием назначенных им препаратов в течение первого года лечения [2].

Опрос пациентов – один из наиболее доступных и достаточно информативных способов, которые, помимо определения приверженности к лечению, позволяют выявить факторы, оказывающие на нее влияние. Тем не менее, большинство анкет, предлагаемых пациентам к заполнению, обычно оценивают только общую поведенческую реакцию в отношении приема всех лекарственных препаратов, без конкретизации. К таким опросникам, в частности, относится широко применяемая шкала Мориски (4- и 8-вопросная версии – 4-item & 8-item Morisky Medical Adherence Scale MMAS-4 и MMAS-8), которая была разработана и валидизирована для больных артериальной гипертензией [3,4]. В связи с этим нередко упускается из внимания факт, что у одних и тех же пациентов может быть разная приверженность к различным лекарственным препаратам. Поэтому необходимы специально разработанные анкеты, которые в рамках проспективного регистра позволят определить не только

потенциальную (намерение принимать вновь назначенные препараты), но и фактическую приверженность (реальный прием назначенной лекарственной терапии), а также обозначат факторы, положительно или отрицательно влияющие на соблюдение больным предписаний врача в отношении конкретных рекомендованных препаратов [5].

Цель исследования – в рамках амбулаторного регистра изучить приверженность к терапии НОАК и факторы, влияющие на нее, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и ФП неклапанного происхождения.

Материал и методы

Исследование АНТЕЙ – оценка приверженности к терапии Новыми оральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий, было ретроспективно-проспективным наблюдательным одноцентровым. Больных отбирали из регистра пациентов с ССЗ и факторами риска ССЗ ПРОФИЛЬ [6].

Протокол и все документы исследования – индивидуальная регистрационная карта пациента, анкеты для оценки приверженности, краткий врачебный инструктаж по беседе с пациентом были одобрены и утверждены локальным независимым Этическим комитетом НМИЦПМ.

Из регистра ПРОФИЛЬ были отобраны 225 пациентов с неклапанной ФП, включенных в регистр в период с 01.01.2011 по 31.08.2017 гг. В исследование был включен 201 больной (89,3%): 118 мужчин (58,7%) и 83 женщины (41,3%), средний возраст пациентов составил 71,1±8,7 лет. Все пациенты удовлетворяли критериям включения (были включены в регистр ПРОФИЛЬ до начала исследования, имели любую форму неклапанной ФП при наборе от 1 и бо-

лее баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, или уже принимавшие НОАК при любом количестве баллов по этой шкале, дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, заполнение анкет исследования и обработку персональных данных) и не имели критериев исключения (0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, противопоказания к назначению НОАК в соответствии с официальными инструкциями к препаратам). Диагноз ФП, согласно протоколу исследования, у всех больных был подтвержден данными электрокардиографии (ЭКГ) или суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру, либо сведениями из выписных эпикризов пациента, либо сочетанием этих данных.

Исследование включало 2 визита с интервалом в полгода (V0, V1) и телефонный контакт (ТК) через 1 год после визита включения V0. Всем пациентам врачами специализированного кардиологического подразделения научного центра был рекомендован прием одного из НОАК (выбор конкретного препарата оставлялся на усмотрение лечащего врача). Приверженность во время всех визитов оценивали с помощью оригинальной анкеты и традиционно используемой 8-вопросной шкалы Мориски (MMAS-8). Референсным был выбран метод прямого врачебного опроса пациентов о приеме назначенного препарата (direct questioning), результаты которого вносились в индивидуальные регистрационные карты.

На рис. 1 представлены визиты и процедуры визитов исследования АНТЕЙ.

Для оценки приверженности к рекомендованной терапии НОАК и факторов, влияющих на соблюдение пациентами врачебных рекомендаций (ВР) по приему этих препаратов, во время визитов V0, V1 и ТК применялся оригинальный опросник, апробированный

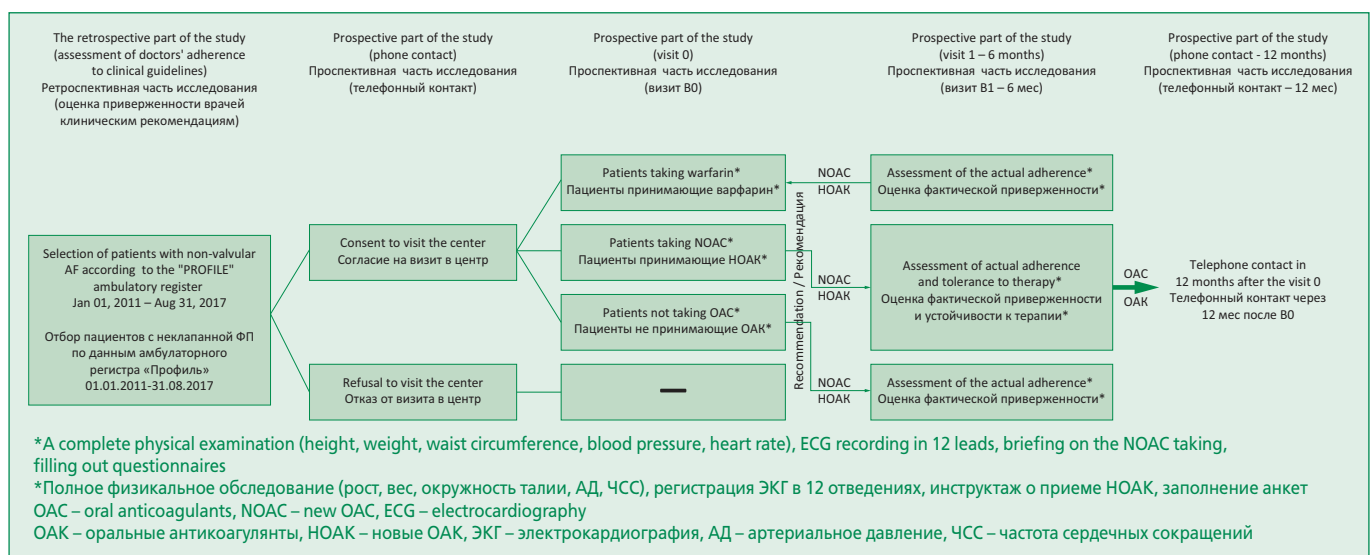


Figure 1. Study design

Рисунок 1. Схема исследования

ранее [7]. Данный опросник, названный «шкала приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии (НОДФ)», имеет две модификации: шкала приверженности НОДФ-1 (для оценки потенциальной и исходной фактической приверженности [при наличии предшествующих ВР] при первом визите пациента – В0) и шкала приверженности НОДФ-2 – для оценки фактической приверженности к ВР, полученным на предшествующих визитах (приложение 1). Опросник может применяться как для оценки общей приверженности к лекарственной терапии, так и для

Appendix 1. National Society of Evidence-Based Pharmacotherapy (NODF)-1 adherence scale
Приложение 1. Шкала приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии (НОДФ)-1

Визит В0

1. Рекомендовал ли Вам лечащий врач прием одного из следующих препаратов оральных антикоагулянтов (ОАК): Варфарин, Ксарелто, Эликвис, Прадакса

- 1) Да (укажите какой из перечисленных) _____
- 2) Нет (перейдите к вопросу 4)

2. Принимаете ли Вы назначенный лекарственный препарат (ОАК) согласно рекомендациям Вашего лечащего врача:

- 1) Да, принимаю строго согласно рекомендациям врача
- 2) Иногда забываю принять препарат
- 3) Принимаю лекарство нерегулярно, самостоятельно делаю перерывы в приеме лекарства или меняю дозу, время, кратность приема препарата
- 4) Прекратил прием препарата
- 5) Не начинал прием препарата

3. Если Вы не стали принимать или прекратили прием назначенного препарата, укажите ведущую причину этого

- 1) Опасаюсь побочных эффектов, вреда здоровью при длительном приеме лекарств
- 2) Возникли побочные эффекты препарата
- 3) Отсутствие ощутимого эффекта (улучшения) от лечения
- 4) Принимаю очень много разных лекарственных препаратов
- 5) У меня очень сложная схема приема лекарств (много раз в день, много таблеток)
- 6) Высокая цена препарата
- 7) Сомневаюсь в правильности назначенного мне лечения
- 8) Не хочу принимать лекарства постоянно длительно
- 9) Другое (укажите) _____

4. Собираетесь ли Вы принимать препарат из группы новых оральных антикоагулянтов (Ксарелто, Эликвис или Прадакса), рекомендованный Вам врачом на данном визите?

- 1) Да
- 2) Скорее да, чем нет
- 3) Скорее нет, чем да
- 4) Нет

В шкале приверженности НОДФ-2 исключены вопросы 1 и 4

диагностики приверженности к конкретному препарату. Также возможны как детальная интерпретация шкалы приверженности НОДФ (с определением различных типов [полной, частичной] приверженности/неприверженности), так и упрощенная (по аналогии с интерпретацией валидизированного теста Мориски – MMAS-8, – привержен/не привержен), и выявление факторов, оказавших влияние на приверженность больного к ВР по приему назначенных препаратов (или конкретного препарата).

Статистический анализ выполнялся с помощью пакета SPSS Statistics 20.0 (IBM, США) с использованием стандартных методов описательной статистики: $M \pm \sigma$ (M – среднее значение, σ – среднеквадратичное отклонение) для количественных переменных с нормальным распределением; Me (25%; 75%) (Me – медиана, 25% и 75% – соответствующие квартили) – для количественных переменных с распределением, отличным от нормального, в виде долей (процентов) – для качественных переменных. Для сравнительного анализа применялись критерий независимости χ^2 Пирсона (для категориальных переменных), точный критерий Фишера (для таблиц сопряженности 2×2), z -критерий для сравнения пропорций, а также метод построения многофакторной модели логистической регрессии для определения значимых факторов приверженности к терапии НОАК (с соответствующим определением отношения шансов [ОШ], 95% доверительных интервалов [ДИ] и статистической значимости для каждого фактора и их совокупности). Уровень статистической значимости был установлен при $p < 0,05$.

Результаты

У 127 (63,2%) из 201 включенных в исследование пациентов была диагностирована пароксизмальная форма ФП, у 22 (10,9%) – персистирующая, у 52 (25,9%) – постоянная форма ФП. Средний балл по шкале CHA_2DS_2VASc составил 4 (3;5) балла. По данной шкале 1 балл набрали 7 человек (6 мужчин и 1 женщина), у остальных число баллов по шкале CHA_2DS_2VASc составило 2 и более, с максимумом в 9 баллов. По данным анкетирования рекомендацию врача о необходимости приема ОАК получили 171 человек (85,1%), но начали принимать препарат только 155 пациентов. По данным индивидуальных регистрационных карт из 201 пациентов к моменту включения в исследование 146 (72,6%) человек принимали различные ОАК, 55 пациентов такого лечения не получали (табл. 1).

В0: во время визита включения В0 111 (55,2%) пациентам был рекомендован прием ривароксабана; 47 (23,4%) – дабигатрана и 43 (21,4%) – апиксабана. По результатам шкалы приверженности НОДФ-1

Adherence to Treatment with New Oral Anticoagulants
Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов



Figure 2. Patients' adherence to NOAC treatment

- A. Potential patients' adherence to NOAC treatment for the NODF-1 adherence scale (visit 0)
- B. Actual patients' adherence for the NODF-2 adherence scale (visit 1)
- C. Actual patients' adherence for the NODF-2 adherence scale (phone contact)

Рисунок 2. Приверженность пациентов к лечению НОАК

- A. Потенциальная приверженность больных к лечению НОАК по шкале приверженности НОДФ-1 (В0)
- B. Фактическая приверженность пациентов по шкале приверженности НОДФ-2 (В1)
- C. Фактическая приверженность пациентов по шкале приверженности НОДФ-2 (ТК)

(рис. 2А) 161 (80,1%) пациент был потенциально привержен (согласился принимать НОАК) к рекомендованному лечению, 40 (19,9%) отказались принимать НОАК (были потенциально не привержены): 12

(6%) были уверены, что не начнут прием НОАК, 28 (13,9%) сомневались в этом. В числе отказавшихся принимать НОАК значительно чаще были пациенты с наличием в анамнезе кровотечений при приеме ОАК ($p < 0,0001$) и те, которые ранее (до начала исследования) отказывались принимать ОАК ($p < 0,0001$).

Table 1. The taking of oral anticoagulants by study patients at visit B0 (according to individual registration cards)

Таблица 1. Прием ОАК пациентами исследования к визиту В0 (по данным индивидуальных регистрационных карт)

ОАК	Количество больных, n (%)
Варфарин	21(10,4)
Дабигатран	36(17,9)
Ривароксабан	76(37,8)
Апиксабан	13(6,5)
Нет	55(27,4)
ОАК – оральные антикоагулянты	

B1: Через полгода наблюдения на прием к врачам специализированного кардиологического подразделения научного центра пришли 200 пациентов. Один больной погиб в результате несчастного случая. По данным врачебного опроса (введенным в индивидуальные регистрационные карты) 160 (80,0%) пациентов принимали рекомендованный им при В0 НОАК, 33 (16,5%) человека не начали принимать рекомендованный НОАК, а 7 (3,5%) больных, начав принимать препарат, затем прекратили его прием. По шкале приверженности НОДФ-2, привержены к лечению оказались 155 (77,5%) человек, 5 (2,5%) – частично привержены (нарушали ВР), 7 (3,5%) – частично не привержены (прекратили начатый прием НОАК) и 33

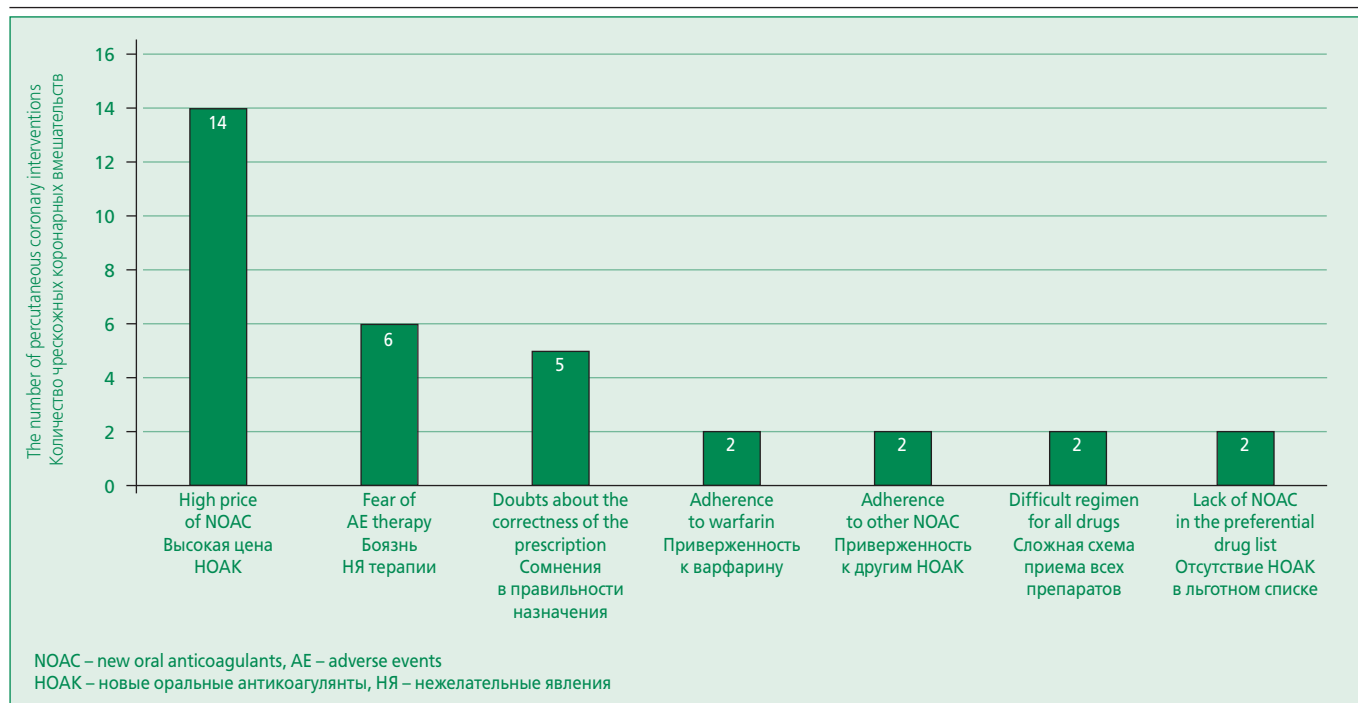


Figure 3. The main reasons for refusing to start NOAC therapy (n=33)
Рисунок 3. Основные причины отказа от начала терапии НОАК (n=33)

(16,5%), так и не начавшие принимать НОАК, абсолютно не привержены к лечению НОАК (рис. 2В).

Причины отказа больных начать лечение рекомендованным НОАК представлены на рис. 3.

Главной причиной прекращения уже начатого лечения НОАК (n=7) были нежелательные явления терапии: пять из семи пациентов (71,4%) прекратили прием рекомендованного НОАК по причине кровотечений различной степени тяжести. Два пациента отказались продолжить начатое лечение из-за высокой цены препарата и в результате отмены НОАК врачом поликлиники.

На все вопросы MMAS-8 ответили 197 пациентов: из них 157 (79,7%) человек оказались частично привержены лечению, а 40 (20,3%) – не привержены ему, полностью приверженных больных по результатам MMAS-8 во время В1 не было.

ТК: из 197 больных (4 человека умерли) к ТК по данным врачебного опроса (индивидуальные регистрационные карты) ривароксабан принимали 86 (77,4%) человек из 111, которым он был назначен во время В0, дабигатран – 42 (89,4%) человека из 47; аписксабан – 30 (69,8%) из 43; варфарин принимали 6 человек из 12 (50%). Так и не начали прием рекомендованного ОАК в течение однолетнего периода наблюдения (согласно опросу врачей и данным индивидуальных регистрационных карт) 15 пациентов (абсолютно неприверженные – АНП).

Результаты оценки приверженности к лечению ОАК (во время В1 12 больным был рекомендован варфа-

рин) по шкале приверженности НОДФ-2 представлены на рис. 2С.

По результатам шкалы приверженности НОДФ-2 из 164 принимавших ОАК пациентов 158 (80,2%) строго соблюдали все ВР по приему этих препаратов – были полностью привержены лечению; 3 иногда забывали принять препарат, а еще 3 самостоятельно прерывали прием препарата, изменяли дозу, время приема и т.д. – частично приверженные (3%); 18 (9,2%) пациентов, начав прием ОАК, прекратили его по разным причинам. Оригинальный опросник – «Шкала приверженности НОДФ» выявил всех (15 человек; 7,6%) абсолютно неприверженных пациентов и больных, прекративших прием ОАК на данном этапе наблюдения. Причины прекращения рекомендованной антикоагулянтной терапии были одни и те же в течение всего периода наблюдения, хотя во 2-м полугодии наблюдения увеличилось число отмен НОАК лечащими врачами поликлиник. Во время ТК было установлено, что причинами отмены НОАК за период В0-ТК в 40% случаев (n=7) были нежелательные явления терапии НОАК (кровотечения), в каждом третьем случае (33,3%) – отмена врачом другого медицинского учреждения (только в одном случае объясненная объективной причиной – выполнением радиочастотной аблации устья легочных вен у пациента с ФП), у 2 (10%) больных – по причине высокой стоимости препаратов (рис. 4).

Согласно MMAS-8 к ТК 153 (77,7%) пациента были частично привержены к терапии, а 44 (22,3%)

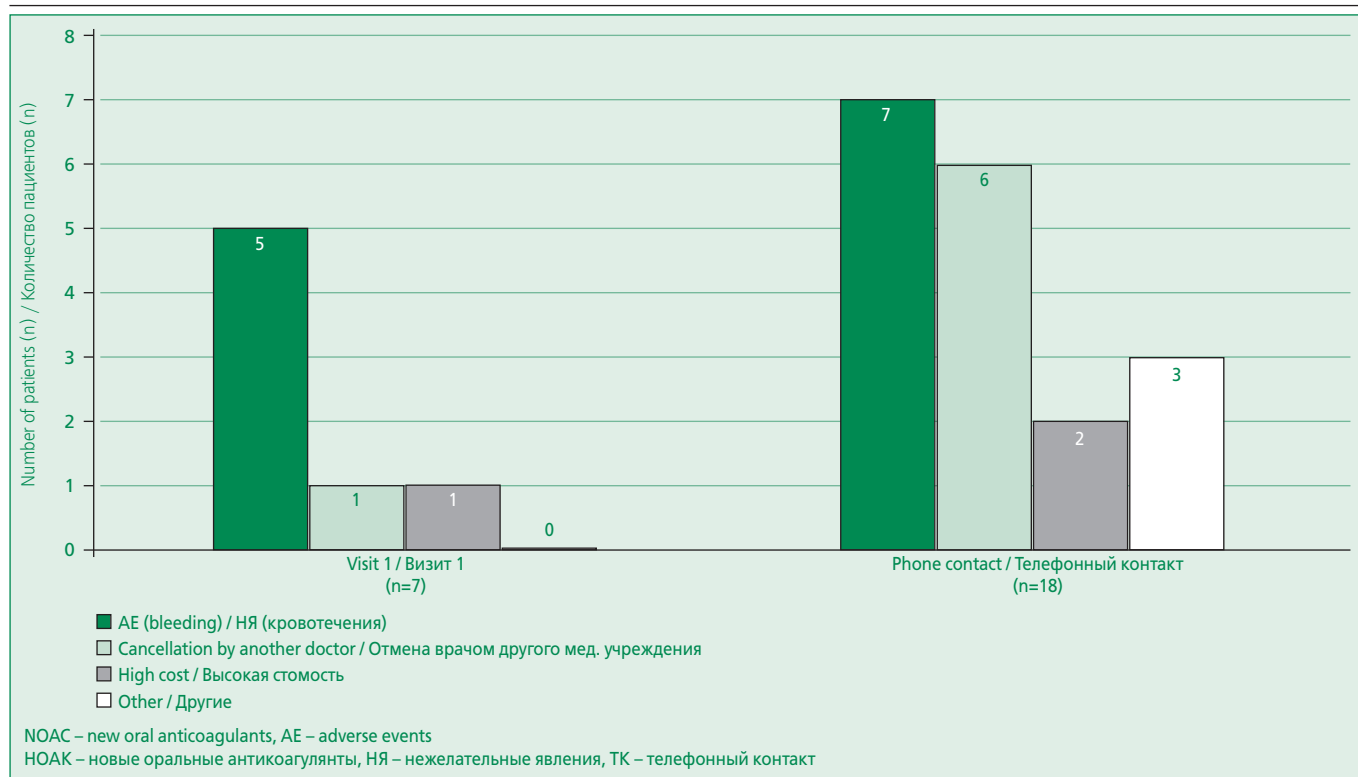


Figure 4. Reasons for stopping oral anticoagulants (NOAC and warfarin) for visit 1 and telephone contact
Рисунок 4. Причины прекращения приема оральных антикоагулянтов (НОАК и варфарина) к В1 и ТК

– не привержены (полностью приверженных не было). Была обнаружена неудовлетворительная чувствительность шкалы MMAS-8 по выявлению абсолютно неприверженных больных. Валидизированный тест MMAS-8 во время В1 выявил только 4 (27,6%) неприверженных больных из группы абсолютно неприверженных, а во время ТК – 6 (40%) из 15 абсолютно неприверженных пациентов: т.е. пациент не начал прием рекомендованного ему препарата, тем не менее, согласно результатам MMAS-8 оказался частично приверженным лечению.

Среди факторов, повышающих приверженность к лечению в течение продолжительного срока (устойчивость), наиболее значимым было отсутствие каких-либо нежелательных явлений терапии любыми лекарственными препаратами (ОШ=8,5, ДИ [3,4; 21,7], $p < 0,0001$).

Значимость роли врача в повышении приверженности больного к приему НОАК подтверждается тем, что из 32 пациентов, изначально отказавшихся принимать назначенный НОАК (В1) (1 пациент умер), 17 все-таки начали прием ОАК: 12 продолжили его до окончания наблюдения, а 5 пациентов, начав лечение, прекратили его до ТК. 15 человек оказались абсолютно неприверженными к лечению ОАК, причем 4 больным из этой группы терапия ОАК с В1 не назначалась.

Обсуждение

Проблема приверженности остается одной из актуальных, и при этом наиболее трудно решаемых для современной медицины и общества. Сложность диагностики приверженности к терапии заключается в отсутствии метода «золотого стандарта», динамике показателей приверженности в связи с влиянием большого количества факторов различных групп (пациентов, врачей, лекарственного препарата) [2]. Полученные результаты продемонстрировали невысокую способность теста MMAS-8 выявлять абсолютно неприверженных пациентов. Вероятно, это объясняется тем, что MMAS-8 в большей степени предназначен не для определения приверженности к конкретному лекарственному препарату (которая у разных препаратов может отличаться), а для диагностики общей приверженности – особенностей поведения пациента в отношении всей лекарственной терапии. Повидимому, именно этим объясняется низкая согласованность результатов MMAS-8 и оригинального опросника «Шкала приверженности НОДФ», который был разработан, в том числе, и для возможности определения приверженности к одному препарату.

Преимуществом исследования АНТЕЙ по сравнению с другими исследованиями приверженности пациентов к НОАК является его проспективный характер [8,9]. В работах С.А. McHorney с соавт. и С.І. Coleman с

соавт. проводился ретроспективный анализ крупных баз данных, включавших сведения о 21175 и 57489 больных неклапанной ФП, соответственно. Именно проспективный характер представленного исследования позволил применить для диагностики приверженности различные методы опроса пациентов, в противовес часто используемому в зарубежных исследованиях (но не применяемому в российской практике) методу расчета дней, обеспеченных выданным по рецепту препаратом (a proportion of days covered; PDC). Тем не менее, отсутствие в современной клинической практике метода «золотого стандарта» диагностики приверженности выводит все используемые методы в позиции «ограничений» (limitation) этих исследований как не обеспечивающие 100%-достоверный и надежный результат [8,9].

Результаты исследования демонстрируют ряд особенностей приверженности к лечению НОАК пациентов с неклапанной ФП регистра ПРОФИЛЬ при их годовичном наблюдении в амбулаторной практике. Следует отметить, что приверженность больных к приему ОАК при годовом наблюдении оказалась достаточно высокой, и составила порядка 80% (при определении различными методами опроса). Эти результаты значительно выше показателей приверженности по данным крупной коммерческой базы США, включавшей сведения о 64661 пациенте с ФП, согласно которым в течение 1 года привержены к лечению ОАК были не более 50% больных [10]. Авторы этого анализа констатируют, что введение в практику НОАК как замены варфарина не решило проблемы приверженности к лечению ОАК. Одной из возможных причин этого указывается дороговизна НОАК, которая являлась одной из ведущих причин неприверженности и в исследовании АНТЕЙ.

Некоторые больные оказались привержены к своей предшествующей терапии ОАК (варфарином или препаратом НОАК) и не привержены к новому назначению врачом специализированного кардиологического подразделения научного центра. Это подтверждает то, что немотивированная или недостаточно мотивированная (без веских причин) замена препарата является отрицательно влияющим на приверженность фактором, которого следует избегать.

Значимость роли врача в формировании мотивации больного к соблюдению ВР путем информирова-

ния пациентов и разъяснения им необходимости назначаемого лечения подтверждается тем фактом, что из 33 пациентов, изначально отказавшихся принимать назначенный НОАК, 16 пациентов все-таки начали необходимое им лечение антикоагулянтами.

Заключение

Исследование АНТЕЙ показало относительно высокую приверженность к НОАК, назначаемым врачами специализированного кардиологического подразделения научного центра. Наиболее часто пациентам исследуемой когорты назначался ривароксабан. Каждый пятый пациент был потенциально не привержен лечению, тем не менее, только каждый 13 больной (7,5%) оказался абсолютно неприверженным, и так и не начал принимать НОАК в течение года наблюдения.

Показатели приверженности не являются статичными, и могут меняться с течением времени под воздействием различных факторов. Ведущими факторами неприверженности на начальных этапах лечения новым препаратом являются высокая стоимость, а также побочные эффекты терапии, последние оказывают влияние и на показатели устойчивости к терапии (приверженность при продолжительном лечении). В связи с отсутствием абсолютно надежного метода диагностики для оценки приверженности рекомендуется совместно применять методы прямого врачебного опроса и анкетирования больных.

Disclosure. The ANTEY study was sponsored by BAYER, which in no way affected the results and conclusions of the study.

The study is registered at www.clinicaltrials.gov (ANTEY – Assessment of Adherence to New Oral anticoagulants in Atrial Fibrillation patients Within the Outpatient registry, ANTEY Trial Identifier: NCT03790917).

Конфликт интересов. Исследование АНТЕЙ выполнено при спонсорской поддержке АО «BAYER», что никоим образом не отразилось на результатах и выводах работы.

Исследование зарегистрировано на сайте www.clinicaltrials.gov (ANTEY – Assessment of Adherence to New Oral anticoagulants in Atrial Fibrillation patients Within the Outpatient registry, ANTEY Trial Identifier: NCT03790917).

References / Литература

1. Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Y. Treatment adherence: modern view on a well-known issue. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(1):91-5 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую проблему. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2017;16(1):91-5] DOI:10.15829/1728-8800-2017-1-91-95.
2. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva: WHO; 2003.
3. Morisky D. E., Green L. W., Levine D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74. DOI:10.1097/00005650-198601000-00007.
4. Morisky D.E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5):348-54. DOI:10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
5. Martsevich S.Y., Navasardyan A.R., Kutishenko N.P., Zakharova A.V. The assessment of compliance to the use of new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation according to the PROFILE register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(6):625-30 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Навасардьян А.Р., Кутишенко Н.П., Захарова А.В. Оценка приверженности к приему новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(6):625-30] DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-6-625-630.
6. Martsevich S.Y., Gaysenok O.V., Tripkosh S.G., et al. Medical supervision in specialized center and the quality of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the PROFILE register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(2):133-7 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гайсенок О.В., Трипкош С.Г., и др. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиплипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(2):133-7] DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-2-133-137.
7. Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko N.P., et al. Adherence to statins therapy of high and very high cardiovascular risk patients in real clinical practice: diagnostics and possible ways to solve the problem (According to the PRIORITY observational study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):891-900 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Приверженность к терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики: диагностика и возможные пути решения проблемы (по данным наблюдательного исследования ПРИОРИТЕТ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(6):891-900]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-891-900.
8. McHorney C.A., Crivera C., Laliberté F., et al. Adherence to non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulant medications based on the Pharmacy Quality Alliance measure. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(12):2167-73. DOI:10.1185/03007995.2015.1096242.
9. Coleman C.I., Tangirala M., Evers T. Treatment Persistence and Discontinuation with Rivaroxaban, Dabigatran, and Warfarin for Stroke Prevention in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation in the United States. *PLoS One*. 2016;11(6): e0157769. DOI:10.1371/journal.pone.0157769.
10. Yao X., Abraham N.S., Alexander G.C., et al. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(2):e003074. DOI:10.1161/JAHA.115.003074.

About the Authors:

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Yulia V. Lukina – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Natalia P. Kutishenko – MD, PhD, Head of Laboratory of Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Svetlana N. Tolpygina – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Viktoria P. Voronina – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Nadezhda A. Dmitrieva – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Olga V. Lerman – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Nadezhda A. Komkova – Junior Researcher, Laboratory of Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ

Лукина Юлия Владимировна – к.м.н., в.н.с., отдел

профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., руководитель

лаборатории фармакоэпидемиологических исследований,

отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ

Толпыгина Светлана Николаевна – д.м.н., в.н.с., отдел

профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ

Воронина Виктория Петровна – к.м.н., с.н.с., отдел

профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ

Дмитриева Надежда Анатольевна – к.м.н., с.н.с.,

лаборатория фармакоэпидемиологических исследований,

отдел профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ

Лерман Ольга Викторовна – к.м.н., с.н.с., отдел

профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ

Комкова Надежда Алексеевна – м.н.с., лаборатория

фармакоэпидемиологических исследований, отдел

профилактической фармакотерапии, НМИЦПМ